TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

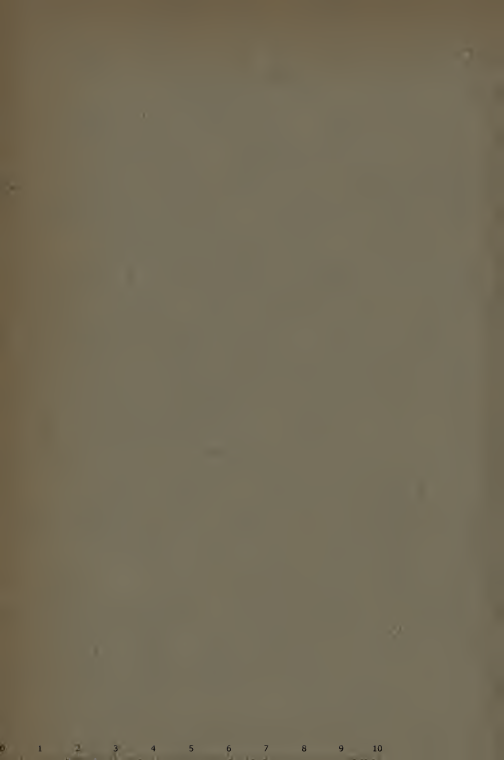
DE

Ernest FOURNEAU

PHARMACIEN
CHEF DU LABORATOIRE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
A L'INSTITUT PASTEUR

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1919



TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

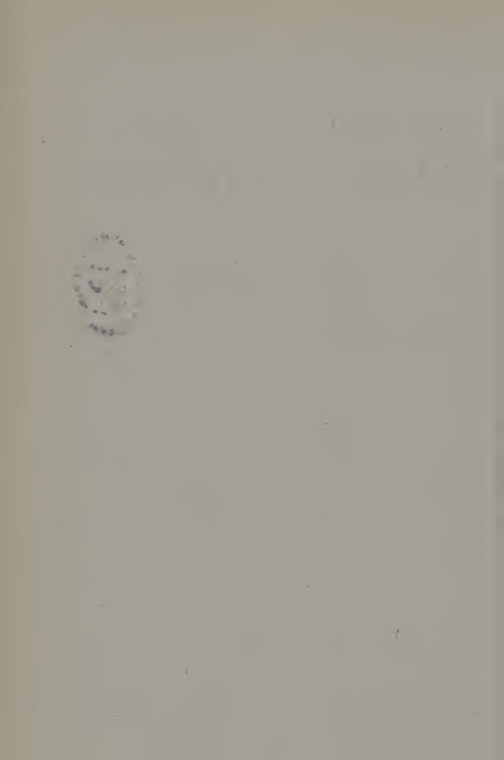
DE

Ernest FOURNEAU

PHARMACIEN
CHEF DU LABORATOIRE DE CHIMIE THÉRAPEUTIQUE
A L'INSTITUT PASTEUR

PARIS
IMPRIMERIE DE LA COUR D'APPEL
L. MARETHEUX, Directeur
1, RUE CASSETTE, 1

1919



EXPOSÉ DES TRAVAUX

Presque toutes mes recherches ont été consacrées à la chimie thérapeutique et à la chimie biologique.

Celles de chimie thérapeutique ont porté principalement sur les groupes de médicaments suivants :

Les anesthésiques locaux.
Les antipyrétiques.
Les sédatifs.
Les dérivés de l'arsenic.
Les dérivés du mercure.
Les alcaloïdes.

ANESTHÉSIQUES LOCAUX

Les deux anesthésiques locaux naturels les plus connus sont la cocaïne et la tropacocaïne.

Si l'on considère la formule de la tropacocaïne, telle qu'elle a été définitivement établie par Willstaetter, on constate qu'elle possède, fixées sur un noyau pipéridinopyrollidinique, une fonction alcoolique secondaire éthérifiée par l'acide benzoïque et une fonction aminée tertiaire. C'est donc l'éther benzoïque d'un amino-alcool :

$$\begin{array}{lcccc} CH^2 & - & CH & - & CH^2 \\ | & & | & & | \\ | & & CH^3.N & & CHOCOC^6H^5 \\ | & & | & & | \\ CH^2 & - & CH & - & CH^2. \end{array}$$

De tout ce que l'on sait de la pipéridine, de la pyrollidine et de leurs dérivés oxhydrilés, on peut conclure que le facteur

essentiel de la propriété anesthésique de la tropacocaïne réside dans la fonction éther benzoïque qu'elle contient. D'autre part la fonction aminée est nécessaire pour permettre la dissolution de la molécule à l'état de sel. En somme la tropacocaïne apparaît comme un éther benzoïque rendu soluble dans l'eau.

J'ai pensé que si l'on réduisait la tropacocaïne à ses deux fonctions essentielles, en supprimant, en particulier, son double noyau, on pourrait édifier une molécule simple qui, tout en étant fortement anesthésique, serait peu toxique. C'est ainsi que j'ai été amené à entreprendre des recherches sur les anesthésiques locaux et à étudier des amino-alcools à chaîne ouverte de plusieurs types différents, aussi bien dans la série aromatique que dans la série grasse. Ces recherches m'ont conduit à la découverte de la Stovaïne.

Dès mes premiers essais, portant sur les dérivés aminés de la glycérine, je n'ai pas tardé à me rendre compte que mes prévisions étaient justifiées, mais j'aurais été vite arrêté si, à ce moment même, M. Grignard n'avait pas fait connaître la célèbre réaction qui porte son nom. C'est M. Tiffeneau qui, le premier, appliqua cette réaction à l'obtention en série de certaines chlorhydrines à fonction alcoolique tertiaire en faisant agir les dérivés magnésiens sur les acétones chlorées. Des chlorhydrines on passe très facilement aux amino-alcools en les traitant par des amines ou de l'ammoniaque. Ces amino-alcools ont pour formule générale :

$$\begin{array}{l} R.\underset{\displaystyle CH^3.}{\underset{|}{C}}OH - CH^2N\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases} \end{array}$$

Celui dans lequel R est une chaîne éthylique C^2H^5 sert de base à la *stovaïne* qui est le chlorhydrate de son dérivé benzoylé :

$$\begin{array}{c} CH^2.N(CH^3)^2,\ HCl \\ | \\ C^2H^5.COCOC^6H^5 \\ | \\ CH^3. \end{array}$$

Stovaïne.

La découverte de la stovaïne eut un certain retentissement, principalement en Allemagne, où on avait tenté, non sans

quelques résultats intéressants (eucaïne), de trouver un succédané à la cocaïne. D'autre part, il semblait que pour la première fois (si l'on met à part des tentatives très localisées), un effort sérieux était tenté par l'industrie française pour réagir contre la singulière apathie avec laquelle on laissait aux Allemands l'initiative des recherches systématiques poursuivies avec des buts thérapeutiques bien déterminés. Il n'est pas surprenant que l'industrie allemande ait réagi, et bientôt la novocaïne et l'alypine furent introduites dans la thérapeutique pour concurrencer la stovaïne. Ce n'est pas à moi, on le conçoit, de décider lequel des trois médicaments est le meilleur ; ma conviction est que l'anesthésique idéal est encore à trouver et qu'il peut être trouvé.

Mes recherches sur les amino-alcools n'ont pas abouti immédiatement à la stovaïne et n'ont pas été limitées à ceux qui possèdent une fonction alcoolique tertiaire, ni à leurs dérivés benzoylés, mais j'ai préparé également des isomères à fonction alcoolique secondaire (soit en position 2, soit en position 3 par rapport à la fonction basique) et aussi de nombreux dérivés autres que les éthers benzoylés, en particulier des amines, des uréthanes, etc.

Sans entrer dans trop de détails au sujet de la préparation de ces substances et de leurs propriétés, je me bornerai à détacher ce qu'il y a de plus caractéristique dans mes recherches.

En premier lieu, comme je viens de le dire, il m'a semblé utile de comparer à la stovaïne les dérivés benzoylés d'amino-alcools différant les uns des autres par la nature et surtout par la position de la fonction alcoolique.

En second lieu j'ai fait varier l'acide éthérifiant la fonction alcoolique pour voir l'influence de ces changements sur les propriétés physiologiques.

En troisième lieu (en collaboration avec M. Tiffeneau) nous avons fait l'étude théorique de l'action des amines sur les halohydrines.

Enfin, j'ai appliqué les diverses méthodes de préparation des amino-alcools à un cas particulièrement intéressant : à la synthèse de l'*ephédrine*, alcaloïde naturel, employé en chirurgie oculaire comme mydriatique.

Ce sont ces diverses recherches que je vais résumer.

1° Amino-alcools dérivant de l'épichlorhydrine.

L'action des dérivés organo-magnésiens sur l'épichlorhydrine donne des chlorhydrines du type suivant

$$R.CH^2 — CHOH — CH^2Cl$$

conduisant aux amino-alcools :

$$R.CH^2 — CHOH — CH^2 — N \begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}.$$

Cette réaction, appliquée pour la première fois par Jositch à la série grasse, ne fournit pas cependant dans cette série le résultat attendu et aboutit simplement à la formation d'un dérivé dihalogéné de la glycérine. J'ai montré que, par contre, dans la série aromatique, elle suivait un cours normal et conduisait à la chlorhydrine cherchée. Cette réaction n'étant pas d'une application générale n'a d'intérêt que dans le cas des éphédrines synthétiques.

2° Amino-alcools dérivant de la chloropropaldéhyde.

La chloropropaldéhyde s'obtient aisément en traitant l'acroléine par l'acide chlorhydrique gazeux. L'action des organo-magnésiens donne des chlorhydrines du type :

$$R.CHOH.CH^2 — CH^2Cl$$

dont dérivent les amino-alcools :

$$R.CHOH — CH^2.CH^2.N \begin{matrix} \diagup CH^3 \\ \diagdown CH^3 \end{matrix}.$$

Ces amino-alcools sont intéressants à plus d'un titre.

D'abord ce sont ceux qui se rapprochent le plus de la tropa-

cocaïne, ainsi que l'on peut s'en rendre compte en comparant les deux formules suivantes :

$$\text{(I)}\quad \begin{array}{ccccc} CH^2 & — & CH & — & CH^2 \\ | & & | & & | \\ | & & CH^3.N & & CHOCOC^6H^5 \\ | & & | & & | \\ CH^2 & — & CH & — & CH^2. \end{array} \qquad \begin{array}{cccc} & CH^2 & — & CH^2 \\ & | & & | \\ CH^3 — & N & & CHOCOC^6H^5 \\ & | & & | \\ & CH^3 & & CH^3. \end{array}\quad \text{(II)}$$

Tandis que dans la stovaïne la fonction alcoolique est en 2 par rapport à la fonction aminée, dans la tropacocaïne et l'amino-alcool II la fonction alcool est en 3.

En second lieu, le simple éloignement de la fonction alcoolique a une importance capitale quant aux propriétés physiques des dérivés benzoylés. Alors que les sels de la stovaïne sont légèrement acides au tournesol, dans les dérivés acidylés de formule 2 l'éloignement de la fonction éther-sel a pour effet de donner des sels absolument neutres. Or, on a attribué à cette propriété acide de la stovaïne la légère sensation de cuisson qu'elle détermine quand elle vient au contact de la cornée. Cette sensation disparaît, il est vrai, très vite, mais la cocaïne en est dépourvue. On pouvait penser que les sels des dérivés (II) seraient exempts de cet inconvénient, mais il n'en est rien; leur instillation est tout aussi bien perçue que celles qui sont faites avec la stovaïne. Les raisons pour lesquelles la cocaïne est aussi peu douloureuse en instillation, si vaso-constrictive quand on l'injecte, mais aussi si toxique, nous échappent pour le moment; mais on peut dire que, dans tous les cas, la première de ces propriétés n'est pas due à la neutralité de ses solutions.

Quant aux propriétés anesthésiques de l'éther (II) elles sont comparables à celles de la stovaïne. Sa toxicité sur les animaux est un peu plus faible, mais essayé sur l'homme, en particulier en chirurgie dentaire, cet éther n'a pas paru posséder une supériorité suffisamment marquée sur la stovaïne pour qu'il ait paru intéressant de la lui substituer.

3° Amino-alcools dérivés des éthers phénoliques de la glycérine.

En dehors des amino-alcools précédents, j'en ai préparé une autre série en faisant agir les amines sur les produits de condensation des phénols avec l'épichlorhydrine :

$$C^6H^5 - OCH^2 - CHOH . CH^2N \langle {}^{CH^3}_{CH^3} .$$

Les éthers benzoylés de ces nouveaux amino-alcools sont très anesthésiques. Ils possèdent en outre des propriétés antipyrétiques extrêmement accentuées que l'on retrouve dans les éthers glycériniques non aminés des phénols, mais leur action, très nocive pour le cœur, n'a pas permis de les utiliser en thérapeutique.

En résumé, *les dérivés benzoylés de tous les amino-alcools* que j'ai préparés *sont des anesthésiques locaux puissants*, et j'ai pu affirmer, sans que jusqu'ici il y ait eu une exception, que ce serait le cas — à des degrés divers — pour tous les amino-alcools quels qu'ils fussent. C'est un des rares exemples qu'on ait pu trouver de relations nettes entre la constitution chimique et les propriétés physiologiques.

La classe des amino-alcools a ainsi acquis une importance particulière, encore accrue par le fait que de nombreux produits naturels s'y rattachent, parmi lesquels on peut citer : la tropacocaïne, l'éphédrine, la lupinine, l'adrénaline, la choline, la quinine, etc...

Il va sans dire que si les éthers benzoïques de tous les amino-alcools ont ainsi une propriété commune, ils sont fort différents entre eux par leurs autres propriétés, plus subtiles, plus difficiles à définir et à attribuer à un caractère de leur constitution ; mais il n'est pas douteux que l'on trouvera peu à peu des relations précises qui permettront de donner moins de part à l'empirisme dans les recherches de chimie thérapeutique.

Un autre point que l'étude des amino-alcools m'a permis d'élucider, c'est celui de l'influence de l'acide éthérifiant sur les propriétés physiologiques. On admettait que l'acide benzoïque,

et ses homologues substitués dans le noyau, avaient une influence déterminante et en quelque sorte spécifique dans le développement de la propriété anesthésique et, dans tous les cas, on déniait une pareille influence aux acides de la série grasse. C'est qu'on n'avait comparé à l'acide benzoïque que des acides gras d'un poids moléculaire notablement inférieur. Mes recherches ont montré que déjà, à partir de l'acide valérianique, les éthers des amino-alcools jouissent de propriétés anesthésiques locales qui, pour le terme en C^6 sont à peine inférieures à celle des dérivés benzoylés. Il faut noter aussi que la plupart des dérivés des amino-alcools à fonction alcoolique tertiaire sont doués de propriétés antipyrétiques très nettes.

Les amino-alcools dont il s'est agi jusqu'ici possédaient une fonction aminée tertiaire et ne pouvaient, par conséquent, donner que des éthers sels. J'ai préparé également des amino-alcools à fonction aminée primaire et secondaire et leurs dérivés substitués à l'azote : amides, uréthanes, urées, etc. Quelques-uns de ces dérivés — tels que les uréthanes — sont des hypnotiques ; ce qui ne peut surprendre, car ce sont, en somme, des dérivés de l'alcool amylique tertiaire ou hydrate d'amylène :

$$C^2H^5 - \underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{COH}} - CH^3$$

qui est lui-même un hypnotique très connu. Malheureusement le prix élevé de ces substances n'a pas permis jusqu'ici leur utilisation.

Ephédrines synthétiques.

L'éphédrine naturelle, alcaloïde retiré de l'éphédra, est un amino-alcool fort simple de la série aromatique qui semble avoir pour formule :

$$C^6H^5CHOH - \underset{\displaystyle HNCH^3.}{\underset{|}{CH}} - CH^3$$

Il peut exister neuf isomères de ce corps, différant entre eux par la position de l'oxhydrile et de l'azote (sans compter tous les isomètres optiques : l'éphédrine possédant deux carbones asymétriques).

En dehors de l'attrait qu'offre la synthèse d'un produit naturel, l'étude de l'éphédrine et de ses isomères avait encore l'intérêt qui s'attache toujours à l'examen des modifications d'ordre physiologique apportées par des changements dans la constitution chimique. Jusqu'ici j'ai réalisé la synthèse de 4 éphédrines synthétiques :

$$C^6H^5.CHOH - CH(NHCH^3) - CH^3$$
$$C^6H^5.CHOH - CH^2 - CH^2NHCH^3.$$
$$C^6H^5.CH^2 - CHOH.CH^2.NHCH^3$$
$$\begin{array}{l} C^6H^5.COH - CH^2.NHCH^3 \\ \quad\quad \diagdown \\ \quad\quad\; CH^3. \end{array}$$

La première de ces éphédrines possède, comme on le voit, la même formule que celle qui a été attribuée à l'éphédrine naturelle, et elle lui ressemble d'une manière frappante. Naturellement elle n'a pas le pouvoir rotatoire et je n'ai pas encore réussi à la dédoubler. Son action mydryatique est plus faible que celle de l'éphédrine naturelle.

Acides oxyaminés.

Les acides oxyaminés peuvent être considérés comme des amino-alcools contenant, en plus, une fonction acide. Le représentant naturel le plus connu de cette série est la cocaïne.

La cocaïne est en effet l'éther méthylique de l'acide correspondant à la tropacocaïne :

$$\begin{array}{lllll} CH^2 & - & CH & - CH - & CO^2CH^3 \\ | & & | & \;\;| & \\ | & CH^3. & N & \;\;CH - & OCOC^6H^5 \\ | & & | & \;\;| & \\ CH^2 & - & CH & - CH^2. & \end{array}$$

Si, comme nous l'avons fait pour la tropacocaïne, nous réduisons la cocaïne à ses fonctions essentielles nous sommes conduits au premier des schémas suivant :

$$(1) \quad \begin{array}{lll} & CH^2 - & CH - CO^2CH^3 \\ & \;\;| & \;| \\ CH^3 - & N & CH.OCOC^6H^5 \\ & \;\;| & \;| \\ & CH^3 & CH^3 \end{array} \qquad \begin{array}{lll} & & CO^2CH^3 \\ & & \diagup \\ CH^2 & - \; C & - OCOC^6H^5 \\ | & \;\;\; | & \\ CH^3N & \;\;\; CH^3 & \\ | & & \\ CH^3. & & \end{array} \quad (2)$$

La synthèse d'un tel éther offrant des difficultés, je me suis adressé à une série plus aisée à obtenir : celle de l'acide oxyisobutyrique. Cette série a en outre l'avantage de rappeler beaucoup celle de la stovaïne et de permettre de juger l'influence du carboxyle éthérifié, quant à l'action anesthésique.

Les acides oxyaminés dont il s'agit se préparent en traitant la chloracétone par l'acide cyanhydrique, puis en saponifiant le nitrile obtenu. L'acide est ensuite éthérifié, traité par la diméthylamine, puis par le chlorure de benzoyle. Le terme final de cette série de réactions simples, mais nombreuses, est représenté par la formule (2) qui montre ses relations avec la cocaïne.

Le chlorhydrate de cet éther benzoylé est fortement anesthésique, et, chose curieuse, il est moins toxique que l'amino-alcool correspondant, tandis que, au contraire, la cocaïne est beaucoup plus toxique que la tropacocaïne. Malheureusement ce chlorhydrate, ainsi que les autres sels, sont inutilisables en chirurgie à cause de leurs propriétés fortement acides, dues à l'accumulation de carboxyles autour de la fonction aminée.

Par contre, le peu de toxicité de ce noyau oxyacide en fait un support précieux pour d'autres dérivés. C'est ainsi que le bromhydrate de l'éther valérylé du diméthylaminoxyisobutyrate de propyle est un sédatif tout à fait dépourvu de toxicité. Il est connu sous le nom de *quiétol*.

Il a pour formule :

$$\begin{array}{l} CH^2.N\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases}, HBr \\ \quad | \\ CH^3 - COCOCH^2 - CH\begin{cases} CH^3 \\ CH^3 \end{cases} \\ \quad | \\ CO^2C^3H^7. \end{array}$$

Dans la même série j'ai préparé des uréthanes, des urées, des amides. Aucun de ces corps n'a d'action thérapeutique caractérisée, sauf des propriétés diurétiques, tandis que les dérivés correspondants des amino-alcools sont, on l'a vu, fortement hypnotiques. Par conséquent, si l'introduction dans un amino-alcool du carboxyde éthérifié n'a pas d'influence sur les propriétés anesthésiques, il en a au contraire une très grande sur les propriétés hypnotiques, qui disparaissent en passant des amino-alcools aux acides amino-alcools.

J'ai étendu ces recherches à la série aromatique en préparant les éthers du phényldiméthylaminolactate de méthyle, en particulier l'éther benzoylé.

$$\begin{array}{l} \qquad\qquad\qquad\qquad N\begin{array}{l} CH^3 \\ CH^3 \end{array} \\ \qquad\qquad\qquad\quad / \\ C^6H^5CH - CH - CO^2CH^3 \\ \quad | \\ \quad OCOC^6H^5 \end{array}$$

qui possède aussi toutes les fonctions de la cocaïne. Il est fortement anesthésique, mais ses propriétés acides trop accentuées en rendent l'emploi impossible.

En somme, malgré le nombre considérable de corps que j'ai préparés dans ces deux séries des amino-alcools et des acides oxyaminés, je n'ai pu trouver que deux substances pouvant être utilisées : le *quiétol*, la *stovaïne*.

Études théoriques sur les amino-alcools et les acides oxyaminés.

Avec M. Tiffeneau, nous avons fait sur les amino-alcools un certain nombre de recherches théoriques qui peuvent être susceptibles de nombreuses applications pour fixer la constitution de quelques alcaloïdes et de composés synthétiques.

1° Une première constatation est la suivante : si, dans un amino-alcool les deux fonctions qui le caractérisent sont placées sur deux carbones voisins, les sels de leurs éthers sont acides au tournesol ; c'est le cas, par exemple, de l'éphédrine.

Au contraire les sels de la tropacocaïne, de la cocaïne, de l'éphédrine synthétique préparés avec la chloropropaldéhyde, bref de tous les amino-alcools dont la fonction alcool est éloignée de la fonction aminée par au moins un atome de carbone sont neutres. Quand donc on aura caractérisé une fonction alcoolique dans un alcaloïde naturel ou synthétique, il sera aisé de connaître, sinon sa position exacte, du moins si elle est voisine ou non de la fonction azotée. Il est souvent si difficile d'établir la constitution d'un alcaloïde que tout moyen de déterminer la position d'une fonction est utile.

2° Un second moyen consiste à faire agir sur un amino-alcool soit le chloracétate d'éthyle, soit le phénylbromacétate d'éthyle.

Dans le cas des amino-alcools à fonctions voisines il se fait des substances particulières, très bien cristallisées, solubles dans l'eau, très amères qui sont des éthers à chaîne fermée, des *morpholones*.

$$\begin{array}{ccccc} & & CH^3 \quad CH^3 & & \\ & & \diagdown \diagup & & \\ & CH^2 & — N — & CH^2 & \\ C^2H^5 & | & & | & \\ \diagdown & & & & \\ CH^3—C & — & O & — & CO. \end{array}$$

Ces morpholones, traitées par les alcalis, se dédoublent nettement en donnant un acide aminé (dans le cas particulier : l'acide diméthylamino acétique) et l'oxyde d'éthylène correspondant à la chlorhydrine dont on est parti pour préparer l'amino-alcool.

Cette réaction qui, je le répète, n'a lieu qu'avec les amino-alcools $\alpha \beta$, peut, comme la réaction précédente, servir à déterminer la position des fonctions aminées et alcools dans des alcaloïdes naturels ou artificiels; ainsi la tropine ne donne pas de morpholone, mais le chlorhydrate d'apotropine, l'éphédrine au contraire, donne une morpholone.

3° *Constitution des halohydrines.* — La détermination de la constitution des halohydrines présente de grandes difficultés et il n'y a aujourd'hui aucune méthode générale permettant de fixer avec certitude la structure des produits d'addition des acides hypochloreux et hypoïdreux sur les divers carbures éthyléniques.

La facilité avec laquelle certaines amines réagissent sur les halohydrines avait donné lieu d'espérer que l'on pourrait ainsi fixer la constitution cherchée. En effet, le hasard a voulu que, dans la plupart des halohydrines de constitution connue, l'action des amines conduise à des amino-alcools dans lesquels l'azote s'est fixé à la même place que l'halogène qu'il remplace. Mais on pouvait se demander s'il en était toujours ainsi avec toutes les halohydrines.

La difficulté de répondre à une telle question vient surtout de ce fait qu'il est très malaisé de préparer des halohydrines iso-

mères. Nous avons, M. Tiffeneau et moi, étudié un cas très net : celui des deux iodhydrines de styrolène que nous sommes parvenus à préparer.

L'une, qui a pour formule C^6H^5 CHOH CH^2 I, provient de l'action de I et de HgO sur le styrolène; elle est liquide. Traitée par la soude, elle fournit l'oxyde d'éthylène :

$$C^6H^5CH - CH^2. \quad (\text{pont } O)$$

Ce dernier fixe l'acide iodhydrique pour donner l'iodhydrine inverse de celle qui lui a donné naissance et qui a pour formule

$$C^6H^5CHI - CH^2OH.$$

Cette iodhydrine est cristallisée et se distingue ainsi parfaitement de la précédente. Or, ces deux iodhydrines donnent le même amino-alcool :

$$C^6H^5 - CHOH - CH^2N\begin{cases}CH^3\\CH^3.\end{cases}$$

Cela prouve évidemment que l'azote ne remplace pas dans tous les cas l'halogène, mais qu'il y a formation intermédiaire d'oxyde éthylène; de telle sorte que, comme le prévoyait déjà Krassousky, la structure de l'amino-alcool obtenu est déterminée par l'ordre d'addition de l'amine à l'oxyde. En effet, l'oxyde donne le même amino-alcool que les halohydrines.

Pour achever cette démonstration nous avons tenu à nous assurer que cette alcamine est différente de celle qu'on aurait pu obtenir normalement avec l'iodhydrine cristallisée s'il n'y avait pas eu formation d'oxyde d'éthylène.

Nous l'avons préparée en réduisant l'éther de l'acide aminé correspondant

$$C^6H^5 - \underset{\displaystyle N\begin{cases}CH^3\\CH^3\end{cases}}{CH} - CO^2C^2H^5 \longrightarrow C^6H^5.\underset{\displaystyle N\begin{cases}CH^3\\CH^3.\end{cases}}{CH} - CH^2OH$$

(Méthode Bouveault-Blanc appliquée par Gault aux éthers d'acides aminés.) Or, cet amino-alcool est nettement différent de celui fourni par les iodhydrines.

Les amines secondaires ne peuvent, par conséquent, servir à déterminer la constitution des halohydrines (1).

Nous avons étendu cette démonstration au cas des acides oxychlorés conduisant aux acides oxyaminés et nous nous sommes adressés à l'acide chlorooxyisobutyrique

$$\begin{array}{l} CH^2Cl.COH.CO^2H \\ \quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\; CH^3. \end{array}$$

Les éthers de cet acide sont aisément transformés en éthers mixtes de l'acide dioxyisobutyrique par chauffage avec les sels alcalins des acides organiques, par exemple le benzoate de soude

$$\begin{array}{l} CH^2 - OCOC^6H^5 \\ | \\ COH - CO^2C^2H^5 \\ | \\ CH^3. \end{array}$$

Dans ces composés nous avons pu, à l'aide de SO Cl², remplacer l'oxhydrile par un atome de chlore. Enfin, l'acide chlorhydrique étendu nous a permis de réaliser la saponification et d'obtenir l'acide chlorooxyisobutyrique isomère des précédents

$$\begin{array}{l} CH^2OH - CHCl.CO^2H \\ \quad\quad\quad\quad\;\; | \\ \quad\quad\quad\quad CH^3. \end{array}$$

En possession de ces deux isomères et de leurs éthers nous avons abordé l'étude de l'action de ces derniers sur la diméthylamine ; or, avec les deux séries de dérivés nous avons obtenu un produit unique

$$\begin{array}{l} CH^3 - CCl - CO^2CH^3 \\ \quad\quad\; | \\ \quad\quad CH^2OH \\ CH^3 - COH - CO^2CH^3 \\ \quad\quad\; | \\ \quad\quad CH^2Cl \end{array} \Big\rangle \quad \begin{array}{l} CH^3 - COH - CO^2CH^3 \\ \quad\quad\; | \\ \quad\quad CH^2N\!\!<\!\!\begin{array}{l} CH^3 \\ CH^3. \end{array} \end{array}$$

(1) Il n'en est pas de même pour les amines tertiaires et nous avons pu démontrer que la triméthylamine, en particulier, se fixe bien à la place de l'halogène.

Comme d'autre part nous avons obtenu cet acide aminé en traitant la diméthylaminacétone par l'acide cyanhydrique, sa constitution ne fait pas de doute.

Ainsi, comme dans le cas des iodhydrines du styrolène, les deux séries chlorooxyisobutyriques conduisent à un seul dérivé amino-alcool.

Au cours de ce travail nous avons pu faire quelques constatations intéressantes et comparer, en particulier, la réactivité des éthers oxychlorés et des dérivés acidylés. Avec ces derniers, on constate que le remplacement du chlore par la diméthylamine est précédé de la saponification de la fonction éther et de la formation de l'amide correspondant à l'acide éthérifiant. Nous n'avons pas pu, dans tous les cas, isoler les éthers des acides aminés en quantité appréciable. La solidité des divers éthers vis-à-vis de la diméthylamine étant variable, il s'ensuit que la température à laquelle il faut monter pour que l'action des amines soit complète varie aussi ; elle est, par exemple, plus élevée pour l'éther benzoïque que pour l'éther acétique et plus élevée pour ce dernier que pour l'éther chloré non acydilé.

Parmi les nombreux éthers mixtes que nous avons préparés, il en est un à signaler, c'est l'éther salicylique du dioxyisobutyrate de propyle

$$C^6H^4 - CO^2.CH^2 - COH - CO^2C^3H^7$$
$$\diagdown OH \qquad\qquad | CH^3$$

qui est connu sous le nom d'*algolane* comme succédané peu odorant du salicylate de méthyle.

ANTIPYRÉTIQUES

Tous les antipyrétiques analgésiques connus appartiennent à la série aromatique.

J'en ai cependant rencontré un grand nombre parmi les dérivés des amino-alcools de la série grasse mais, pour des raisons diverses, dont la principale était que la propriété antipyrétique se trouvait accompagnée de propriétés accessoires gênantes, je n'ai pas cru devoir les préconiser.

Par contre, j'ai préparé une série nouvelle d'antipyrétiques analgésiques appartenant à la série aromatique. Ce sont les éthers glycériniques du phénol dont le représentant le plus simple, le phénoxypropanédiol, est connu sous le nom d'*antodyne.*

C'est un corps soluble dans l'eau, très bien cristallisé, de saveur fraîche, à peu près dépourvu de toxicité. On le prépare en faisant agir la monochlorhydrine de la glycérine sur le phénol sodé. Un grand nombre de dérivés de l'antodyne ont été préparés dans mon laboratoire — soit par M. Brenans, soit par moi. Dans ces derniers temps, l'antodyne a été l'objet de nombreuses recherches à l'étranger. Une maison allemande a tout récemment breveté l'uréthane de l'antodyne; une maison anglaise, l'acétylamino-antodyne, etc. Il est vraisemblable que, suivant le sort de beaucoup de découvertes francaises, l'antodyne nous reviendra sous une autre forme peut-être meilleure, peut-être plus mauvaise.

DÉRIVÉS DE L'ARSENIC

En 1907, j'ai identifié l'atoxyl, qui venait d'être lancé en Allemagne (et dont la formule, volontairement ou non, avait été conservée secrète) avec un vieux produit découvert par Béchamp, en 1863, et considéré à tort par ce savant, comme l'arsenianilide. Le premier but de mes recherches était de montrer qu'il ne s'agissait pas d'un corps nouveau et mystérieux, mais d'une substance connue depuis longtemps, et je ne m'étais pas d'abord occupé de la constitution intime de l'atoxyl. A peu près à la même époque, Ehrlich montra que l'atoxyl était le sel de soude de l'acide anilarsinique, et ce fut le début de ses célèbres recherches aboutissant au 606.

J'ai publié dans le *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* et dans la *Biologie médicale* deux articles sur les emplois médicaux de l'atoxyl, dans lesquels, après avoir exposé les premiers travaux d'Ehrlich, de Laveran, de Nicolle, Mesnil, etc., sur les arsenicaux, je laissais prévoir la grande place que prendrait un jour la chimiothérapie.

Avec M. Oechslin, nous avons étudié les dérivés de l'acide benzarsinique. Nous avons préparé *l'éther benzarsinique de la*

quinine, qui possède à la fois une fonction acide libre et une fonction basique, et qui est par conséquent soluble dans les acides et dans les bases. Ce corps possède la curieuse propriété d'être insipide, même en solution. (Les autres dérivés insipides de la quinine : euquinine, tannate de quinine, ne sont insipides que parce qu'ils sont insolubles.) La benzarsénoquinine est malheureusement trop toxique pour pouvoir être employé utilement dans le traitement de la malaria.

M. Oechslin a préparé dans mon laboratoire des dérivés très intéressants de l'arsenic obtenus en faisant agir le trichlorure d'arsenic sur des bases aromatiques alcoylées et sur les éthers de l'acide phénylméthylglycinique.

DÉRIVÉS DU MERCURE

Dans la série des dérivés organiques de l'arsenic, on a pu préparer un grand nombre de substances dont l'action thérapeutique augmente en raison inverse de la toxicité ou, du moins, dans laquelle la toxicité n'a aucun rapport avec le pourcentage en arsenic. Dans la série de mercure, on n'a pas, jusqu'ici, réussi à trouver des corps qui fussent à la fois très actifs et très peu toxiques. Ou bien le mercure est très solidement fixé à la molécule organique, comme dans le diphénylmercure, et alors il n'agit plus, ou bien il agit dans la proportion où il est libéré.

Quand on fait des expériences de chimiothérapie sur des lapins syphilitiques avec des sels ou complexes mercuriels, on arrive parfois à guérir le chancre sans intoxiquer l'animal, mais c'est très rare : l'écart entre la dose curative et la dose toxique étant toujours très faible. Ce qui rend aussi les essais difficiles, c'est la lenteur avec laquelle évolue l'intoxication mercurielle : les animaux dépérissent et vivent quelquefois plusieurs semaines avant de mourir dans un état de cachexie impressionnant.

Il s'agit donc, comme dans la série de l'arsenic, de trouver des combinaisons à la fois indolores en injections, peu toxiques et très actives.

J'ai fait des essais dans deux séries : celle des dithiocar-

bonates d'acides aminés et celle des aminophénols mercure.

Dithiocarbonates. — Ce sont des complexes sulfurés mercuriels, dans lesquels le mercure est partiellement dissimulé et qui peuvent être dissous dans l'eau en donnant des solutions neutres, grâce à la fonction acide qu'ils renferment. Le plus simple est un dérivé de la sarcosine, ou méthylglycocolle, il a pour formule :

$$\left[\begin{array}{l} CH^3 - N - CSS \\ \qquad\ \ | \\ \qquad CH^2 - CO^2Na \end{array}\right]^2 Hg.$$

Pour le préparer, on traite l'éther méthylique de la sarcosine par le sulfure de carbone, et on combine le thiocarbonate alcalin obtenu avec de l'oxyde de mercure.

En solution aqueuse ces complexes, tout d'abord incolores, se transforment peu à peu en donnant des solutions noires. Ils sont parfaitement tolérés et ils sont très actifs. MM. Launoy et Levaditi les ont expérimentés sur les lapins syphilitiques qu'ils ont pu guérir sans les tuer. Des recherches sont poursuivies dans cette voie, surtout en vue d'obtenir des composés plus stables en solution aqueuse.

Dans la série des *amino-phénols mercure*, j'ai essayé de me rapprocher, autant que possible, du type de l'arsénobenzol. Les dérivés simples du diphényl-mercure sont tellement stables qu'ils peuvent être introduits dans l'organisme à des doses considérables; ils sont éliminés sans subir de décomposition. Si, comme je l'ai fait (en collaboration avec M. Vila), on introduit dans la molécule des fonctions qui diminuent sa stabilité, par exemple des fonctions aminés et phénoliques, le mercure reprend tout ou partie de sa toxicité, suivant qu'il est plus ou moins libéré par la décomposition de la molécule.

On peut donc prévoir des corps mercuriels dont l'activité est sous la dépendance de la stabilité du noyau auquel le mercure est fixé et instituer ainsi des recherches systématiques sur la chimiothérapie hydrargyrique.

Avec M. Vila nous avons préparé *le diaminodioxydiphénylmercure* qui possède une constitution très voisine du 606, en cela près que le mercure y remplace l'arsenic. Ce corps très instable est aussi très toxique ; en l'acétylant on peut lui donner

un certain degré de stabilité, et déjà sa toxicité diminue considérablement. C'est là un fait qui rapproche les complexes mercuriels des complexes arsenicaux, et qui permet de penser qu'on pourra obtenir avec le mercure des effets aussi rapides qu'avec l'arsenic. Ces recherches, poursuivies par M. Robert Meyer dans mon laboratoire, ont dû être interrompues pendant ces dernières années comme toutes les recherches de même ordre.

ALCALOÏDES

En collaboration avec Willstaetter, j'ai étudié la constitution de la lupinine — alcaloïde très abondant dans les graines de lupin. — Nous avons établi que la lupinine était un amino-alcool à fonction alcoolique primaire, et qu'elle contenait un double noyau pipéridinique (comme la spartéine et la quinine).

D'une plante de la famille des Rubiacés, le pseudo-cinchona africana qui m'avait été remise par M. le professeur Perrot, après qu'il l'eut étudiée au point de vue botanique, j'ai retiré un alcaloïde cristallisé que nous avons appelé *corynanthine* et dont (en collaboration avec M. Fiore) j'ai établi la formule exacte. La corynanthine est isomère avec la yohimbine et la québrachine. A l'occasion de ces recherches, j'ai (avec M. Harold Page) établi la véritable formule de la yohimbine, et j'ai montré que cette base était identique à la québrachine. C'est un des rares exemples connus de deux familles botaniques différentes contenant le même alcaloïde.

TRAVAUX DE CHIMIE BIOLOGIQUE

L'action hémolytique des venins de serpent a été attribuée par l'école d'Ehrlich à un complexe formé par l'association du venin et de la lécithine. La question, très controversée, a été reprise d'une façon systématique par M. Delezenne, qui, en collaboration avec M[lle] Ledebt, et en faisant agir le venin, non sur la lécithine isolée, mais sur le vitellus de l'œuf de poule, a montré

que le venin, agissant directement sur la lécithine, l'hydrolysait partiellement, lui enlevait l'acide oléique et formait à ses dépens une substance nouvelle, soluble dans l'eau, douée de propriétés hémolytiques extrêmement accentuées. C'est l'étude chimique de cette substance que j'ai entreprise, en collaboration avec M. Delezenne.

Nous avons été assez heureux pour l'obtenir parfaitement cristallisée ; nous l'avons nommée *lysocithine*, et nous en avons établi la constitution exacte. La *lysocithine cristallisée est l'éther palmito-glycéro-phosphorique de la choline*. Elle fournit avec la cholestérine un complexe dépourvu de toute action hémolytique.

A la suite de cette étude j'ai été amené (avec M. Harold Page) à préparer les *éthers que forme la choline* avec quelques acides gras, de façon à en comparer l'action hémolytique à celle de la lysocithine (qui est elle-même un éther de la choline). A partir de l'éther de l'acide laurique, l'action commence à apparaître, puis elle croît avec rapidité, en même temps que le poids moléculaire des éthers, à tel point que les éthers palmitiques et stéariques ont sur les globules rouges une action dissolvante presque aussi accentuée que celle qu'exerce la lysocithine. Pour montrer la puissance d'action de ces produits, je mentionnerai seulement que 5 milligrammes de lysocithine suffisent pour obtenir l'hémolyse presque instantanée d'un litre de globules de cheval (1).

C'est là un fait vraiment intéressant, quand on pense que des substances telles que la lécithine et la choline, qui existent en si grande quantité dans un aliment aussi répandu que l'œuf, peuvent être transformées en poisons redoutables.

Pour ne pas quitter le domaine de la *lécithine*, je mentionnerai, qu'avec M. Piettre, nous avons étudié *l'alcoôlyse* de cette substance, ce qui constitue un moyen très commode pour le dosage quantitatif des composants des phosphatides. Dans ce travail, ayant constaté que le glycérophosphate de chaux que nous avons isolé n'était pas homogène, nous avons fait prévoir que la lécithine devait être un mélange des éthers des deux

(1) Ces renseignements m'ont été fournis par M. Delezenne qui a bien voulu se charger de l'étude physiologique des éthers de la choline.

acides glycérophosphoriques possibles, ce qui a été confirmé depuis par M. Bailly.

Deux autres séries de recherches qui, par certains côtés, se rapprochent des précédentes sont :

1° Celle que j'ai faite avec M. Vulquin sur les *membranes lipoïdes*[1];

2° Celle que, en collaboration avec M. Delezenne, nous avons commencées sur le métabolisme de calcium, en les faisant porter tout d'abord sur le développement du poussin pendant l'incubation.

Membranes lipoïdes. — On sait, d'après les travaux d'Overton et de Meyer que le passage des hypnotiques dans les cellules est déterminé par leur coefficient de partage entre les graisses et l'eau. Nous avons réalisé de petites cellules artificielles en incorporant dans du collodion des graisses (huile de ricin), de la lécithine et de la cholestérine. Nous avons d'abord constaté que pour une teneur en huile variant entre 2 1/2 et 3 °/₀ les sels ne dialysaient plus à travers la membrane; l'addition de lécithine à ce collodion riciné à 3 °/₀ (et ne laissant pas par conséquent diffuser les sels) le rend de nouveau perméable.

Après avoir déterminé les proportions d'huile à ajouter au collodion pour que les sels ne diffusent plus, nous avons mis en expérience certains médicaments, en particulier des hypnotiques, et nous avons constaté que parmi les substances essayées seuls les hypnotiques passaient. Si maintenant nous faisons porter nos essais sur les alcaloïdes, nous observons qu'à l'état de sels avec des acides minéraux, aucun d'eux ne diffuse, mais que sous la forme de carbonates seuls les anesthésiques locaux et la morphine traversent la membrane.

Sans pouvoir tirer de ces expériences une conclusion quelconque en ce qui a trait à l'action des hypnotiques sur l'organisme, il est impossible de ne pas être frappé par la concordance de nos résultats avec ceux d'Overton et Meyer sur le partage des hypnotiques entre l'eau et les graisses.

Sur la part que prend la chaux de la coquille de l'œuf de poule à la formation du squelette du poussin pendant l'incubation (En collaboration avec Delezenne). — Les grandes différences observées par M. Delezenne dans l'action du venin

de cobra sur la lécithine, suivant qu'on opère dans le milieu œuf ou dans le milieu sérum, l'ayant conduit à soupçonner le rôle essentiel de la chaux, nous avons été amenés à doser cette base dans le contenu de l'œuf. Nous avons vu qu'elle s'y trouvait en proportions minimes (0,035), ce qui, du reste, était connu. Il nous a paru très surprenant que le poussin, déjà si développé et si vigoureux quand il sort de sa coquille, puisse former son squelette avec une quantité aussi minime de chaux. En second lieu, si le poussin contient en réalité plus de chaux que n'en renferme l'intérieur de l'œuf avant le développement, l'origine de cette chaux supplémentaire ne peut être douteuse, et la coquille concourt à la formation du squelette.

Il était vraiment important de résoudre cette question, car c'est tout le problème de la mobilisation du calcium chez le poussin, et de l'utilisation des réserves calciques chez les vertébrés qui se posait devant nous.

En parcourant la littérature relative au dosage du calcium dans l'œuf, nous avons constaté, non sans un certain étonnement, que les savants qui se sont occupés de la question avant nous différaient notablement d'avis. Pour les uns (Prout, Vaughan, Tangl), le poussin contient plus de chaux que l'œuf frais; pour d'autres (Preyer, Voit, Gobley), il n'en contient pas davantage.

Ces divergences de vue, encore accentuées par la notoriété de Gobley, Voit, Preyer, nous ont engagé à reprendre à notre tour l'étude de la question en nous plaçant dans des conditions telles qu'il ne puisse exister de doute sur les résultats obtenus.

Nos expériences, qui ont porté sur plus de 65 œufs, nous permettent d'affirmer que le poussin emprunte à la coquille la plus grande partie de la chaux nécessaire à son développement et à la formation du squelette : *la chaux augmente, en effet, de 500 °/₀ pendant l'incubation*. La coquille d'œuf représente donc pour l'embryon une véritable réserve calcique que celui-ci utilise en mettant en jeu des mécanismes qu'il nous reste à déterminer. Sans rien préjuger sur la nature de la substance (acide, sucre, allantoine, etc.) qui est élaborée pendant l'incubation et dissout en quantité strictement définie la chaux de la coquille, on peut penser que la réponse à la question sera donnée par l'analyse immédiate du liquide amniotique qui, au moment où la dissolu-

tion de la chaux prend le plus d'ampleur, vient presque seul en contact de la coquille à travers la membrane coquillère.

TRAVAUX DIVERS

Polypeptides. — Glycyl-Glycine.

Un travail sur la glycyl-glycine, *fait en collaboration avec M. Emile Fischer et qui tient en quelques pages, s'est trouvé, par la suite, avoir une importance considérable. Il a été le point de départ de toutes les célèbres recherches de ce savant sur la synthèse des polypeptides. La glycyl-glycine est en effet le polypeptide le plus simple; c'est l'image en petit de la molécule énorme et compliquée de l'albumine.*

La *glycyl-glycine* : $CO^2H - CH^2 - NH - CO - CH^2 - NH^2$

s'obtient facilement en hydrolysant partiellement la diaci-pipérazine.

$$CO\left\langle\begin{matrix}NH - CH^2 \\ CH^2 - NH\end{matrix}\right\rangle CO.$$

Une série de méthodes ingénieuses, sur lesquelles je ne puis m'étendre ici, ont permis à M. Emile Fischer et à ses élèves d'accoupler plusieurs acides aminés de façon à obtenir des polypeptides de plus en plus compliquées et d'arriver ainsi à des substances qui ressemblent d'une manière frappante aux peptones.

Phényladénine.

Étendant aux dérivés de la série aromatique les recherches d'Emile Fischer sur les purines, j'ai réalisé la synthèse de la phényladénine et de plusieurs corps voisins.

Chlorure d'iode.

Avec M. Donard, j'ai montré que le *monochlorure d'iode, qui est un antiseptique très puissant*, est, tout comme le trichlorure,

presque totalement décomposé par l'eau, et que ce que l'on a employé (principalement en Allemagne) comme chlorure d'iode n'était qu'une solution fortement acide d'iode. Comme il nous a semblé qu'il y aurait grand intérêt à reprendre l'usage du chlorure d'iode, nous avons donné un moyen commode de le préparer et d'en assurer la stabilisation.

LISTE DES PUBLICATIONS

Amino-alcools.

1. — Amino-alcools à fonction alcoolique tertiaire (*C. R. de l'Acad. des Sc.*, 1904, CXXXVIII, p. 766-768).
2. — Ephédrines synthétiques (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, décembre 1904).
3. — Ephédrines synthétiques (*Journ. de Phys. et de Chim.*, juin 1907).
4. — Amino-alcools et dérivés à propriétés thérapeutiques (*Journ. de Phys. et de Chim.*, 1[er] août, 16 octobre, 1[er] novembre 1910).
5. — Morpholones (*Bull. de la Soc. chim.*, 1908, 4[e] série, III, p. 141).
6. — Amino-alcools dérivés des éthers oxydes de la glycérine et des phénols (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, 16 janvier, 1[er] février 1910).
7. — Action de la diméthylamine sur les iodhydrines dérivées du styrolène ; étude des deux phényl-diméthylaminoéthanols [en collaboration avec M. Tiffeneau] (*Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1913, 4[e] série, XIII, p. 971).
8. — Action des dérivés organo-magnésiens sur les oxydes d'éthylène [en collaboration avec M. Tiffeneau] (*Bull. de la Soc. Chim.*, 1907, 4[e] série, I, p. 1227).
9. — Détermination de la constitution des halohydrines par action des amines tertiaires. Iodhydrines dérivées du styrolène [en collaboration avec M. Tiffeneau] (*Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1914, 4[e] série, XV, p. 275).
10. — Sur quelques oxydes d'éthylène (*C. R.*, CXL, p. 1458-1595).
11. — *C. R.*, CXLI, p. 682.
12. — *Bull. de la Soc. Chim. de France* (3), XXXIII, p. 740.

13. — Préparation des halohydrines disymétriques et propriétés des oxydes d'éthylène correspondants [en coll. avec M. TIFFENEAU] (*C. R.*, p. 145, 436 et 492).

14. — Sur l'oxyde de styrolène [en collaboration avec M. TIFFENEAU] (*C. R.*, CXLVI, p. 697).

Acides oxyaminés.

15. — Dérivés aminés de l'acide phényllactique (*Bull. de la Soc. de Chim.*, 1907, 4[e] série, I, p. 549).

16. — Acides oxyaminés. Dérivés de l'acide oxyisobutyrique (*Bull. de la Soc. Chim.*, 1909, 4[e] série, V, p. 229).

17. — Acides oxyaminés (*Journ. de Phys. et de Chim.*, juin 1908, p. 613).

18. — Action de la diméthylamine sur les deux acides chlorooxyisobutyriques et leur dérivés [en collaboration avec M. TIFFENEAU] (*Bull. de la Soc. Chim.*, 1914, 4[e] série, XV, p. 19).

Dérivés de l'arsenic.

19. — Sur l'atoxyl (*Journ. de Phys. et de Chim.*, 1[er] juin 1907).

20. — Sur l'emploi médical de l'atoxyl (*Biologie médicale*, 1907).

21. — Chlorure de l'acide dichloroarsino-benzoïque. Éthers de l'acide benzarsinieux et de l'acide benzarsinique [en collaboration avec M. OECHSLIN] (*Bull. de la Soc. Chim.*, 1912, II, p. 909).

Dérivés du mercure.

22. — Sels et éthers des acides alcoylaminés dithiocarboniques (*Bull. de la Soc. Chim.*, 1911, 4[e] série, IX, p. 532).

23. — Sels et éthers des acides acoylaminés dithiocarboniques (en collaboration avec VILA). Phénylméthyldithiazolone (*Bull. de la Soc. Chim.*, 1911, 4[e] série, IX, p. 985).

24. — Dioxydiaminophénolmercure [en collaboration avec VILA] (*S. de Ph. et de Chimie*, 1912).

Alcaloïdes.

25. — Zur Kenntniss des Lupinine (Contribution à l'étude de la lupinine) [en collaboration avec WILLSTAETTER] (*Verhandlung der Gesellschaft Deutscher Naturforscher Aerzte, 73. Vers. Hambourg*, 1901, II, Théi, 2 Hälfte; *Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1914, 4e série, XV, p. 421).

26. — Lupinine [en collaboration avec WILLSTAETTER] (*Arch. de Pharmacie*, 5 septembre 1902, CCXL, p. 336).

27. — Lupinine (*Bericht der d. ch. Ges.*, 1902).

28. — Sur le pseudo-cinchona africana. Préparation de l'alcaloïde cristallisé (*Bull. de la Soc. de Pharm.*, n° 4, avril 1910).

29. — Sur l'alcaloïde du pseudo-cinchona [en coll. avec M. FIORE] (*C. R.*, 1910).

30. — Sur l'identité entre la yohimbine et la québrachine en collaboration avec HAROLD J. PAGE] (*Bull. de la Soc. de Pharm.*, n° 1, janvier 1914).

Chimie biologique.

31. — Alcoolyse de la lécithine [en collaboration avec PIETTRE] (*Bull. Soc. Ch.*, 1912).

32. — Constitution du phosphatide hémolysant (lysocithine) provenant de l'action du venin de cobra sur le vitellus de l'œuf de poule [en collaboration avec DELEZENNE] (*Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1914, 4e série, XV, p. 421).

33. — Sur les éthers de la choline [en collaboration avec PAGE] (*Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1914, 4e série, XV, p. 544).

34. — Sur le passage des médicaments en solution aqueuse à travers les membranes lipoïdes [en collaboration avec VULQUIN] (*Bull. de la Soc. Chim. de France*, 1918, XXIII, p. 201).

35. — Sur la part que prend la chaux de la coquille de l'œuf de poule à la formation du squelette de poussin pendant l'incubation [en collaboration avec DELEZENNE] (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1918, XXXII, p. 413).

36. — Ueber Phenyladenine (*Ber. der deutsch. ch. Ges.*, 1901).

37. — Ueber einige Derivaten des Glycocolles [en collaboration avec E. Fischer] (*Bericht der d. ch. Ges.*, 1901, XXXIV, p. 2868).

38. — Sur les chlorures d'iode [en collaboration avec Donard] (*Soc. de Biol.*, séance du 14 décembre 1918).

Articles. Revues. Conférences.

Les méthodes de travail dans la série des alcaloïdes (*Bull. des Sc. Pharm.*).

Sur l'emploi médical de l'atoxyl (*Bull. des Sc. Pharm.*, n° 6, 1907).

Sur les anesthésiques locaux (Conférence faite au laboratoire de M. Haller, publiée dans *Les récents progrès de la Chimie*, Gauthier-Villars, 1904.

Les marques de fabrique en matière pharmaceutique (*Bull. des Sc. Pharm.*, juin-juillet 1909, n°s 6 et 7).

Rapport sur les brevets et les marques de fabrique (Congrès de Londres).

Rapport sur les brevets (Rapporteur de la Commission de l'Office des produits chimiques et pharmaceutiques, 1918).

L'industrie des produits pharmaceutiques en France. Conférence à la Société d'Encouragement pour l'Industrie nationale (*Bull. des Sc. Pharm.*, mai-juin 1915).

Cours.

A la demande de la « Junta para ampliciones de estudios », j'ai organisé à Madrid une série de travaux pratiques et de conférences sur l'application des méthodes de la chimie organique à la synthèse des médicaments.

DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Lauréat de l'École de pharmacie : 1° 1er prix de l'École, première année 1894 ; 2° (Prix Gobley), partagé avec M. Brunel.

Lauréat de l'Académie de Médecine (Prix Nativelle), partagé avec M. Perrot.

Lauréat de l'Institut (Prix Berthelot).

Lauréat de la Société chimique de France (Prix de la Chambre syndicale des produits pharmaceutiques), 1909.


Paris. — L. Maretheux, imprimeur, 1, rue Cassette. — 7411.